

SONDERDRUCK AUS

KLINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE
VERLAG VON JULIUS SPRINGER, BERLIN, UND J. F. BERGMANN, MÜNCHEN

JAHRG. 19

16. NOVEMBER 1940

Nr. 46, S. 1189/1190

DIE BEDEUTUNG DER STERNALPUNKTION BEI DER DIFFERENTIALDIAGNOSE DER SPLENOMEGALIEN.

Von

Dozent Dr. L. ARMENTANO und Dr. A. BENTSÁTH.

Aus der Medizinischen Klinik (Dir.: Dr. ST. RUSZNYÁK, o. ö. Prof.) der kgl. ung.
Franz Joseph-Universität in Szeged, Ungarn.

In der Entwicklung des Malaria-Plasmodiums hat man bisher 3 Abschnitte unterschieden: die Schizogenie, die Gametogenie und die Sporogonie. Von diesen verlaufen bekanntlich die beiden ersten im Blut, die letztere in der Mücke; man hat also die Malaria als eine Erkrankung angesprochen, die vornehmlich in den roten Blutkörperchen vor sich geht. Im italienischen und französischen Schrifttum der letzten Jahre häuften sich jedoch die Mitteilungen, die neben der Erkrankung des Blutes auch über die Entwicklungsmöglichkeit in einem anderen System zu berichten wissen. Diese Entwicklung soll sich im reticuloendothelialen (re.) System abspielen, d. h. die Malariaparasiten sollen die Fähigkeit besitzen, sich in den re. Zellen zu entwickeln. Man nannte diese Art der Krankheit reticuloendotheliale Malaria und die im re. System auftretenden Formen „histiozoäre“ Formen. Dieser Auffassung nach hat man es demnach mit einem doppelten Cyclus zu tun: einem Blut- und einem re. Cyclus. Beide Cyclen können zugleich, vor- oder nacheinander auftreten. MISSIROLI wies nach, daß die Plasmodien nach der durch den Mückenspeichel erfolgten Infektion zunächst in den Lymphwegen zu finden sind und daß die Parasiten des Plasmodium relictum nach ihrem Eindringen in den Organismus in 8 Teile zerfallen. Seiner Ansicht nach sind die Formen, die man Sporozoiten nennt, eigentlich Sporocysten, während die echten Sporozoiten im re. System gebildet werden. RAFFAELE stellte in bezug auf das Plasmodium elongatum und P. relictum fest, daß in den re. Zellen pigmentlose Formen erscheinen, während zur selben Zeit im Blut pigmenthaltige Formen zu sehen sind. Diese Erscheinung wurde seither auch bei anderen Malariaarten (P. gallinaceum,

P. cathemerium) nachgewiesen. KIKUTH und MUDROW konnten die pigmentlosen Formen schon 2 Tage nach der Infektion mit Sporozoiten im re. System auffinden, wobei das Blut noch negativen Befund ergab. Das wichtigste Ergebnis auf diesem Gebiete stammt von RAFFAELE, dem es gelungen ist, die pigmentlosen Formen beim Menschen nachzuweisen. Dieser Forscher hatte Paralytiker mit *P. vivax* und *P. falciparum* infiziert und fand, daß die pigmentlosen Formen im Sternalpunktat bedeutend früher erscheinen, als die üblichen Parasitenformen im Blut.

Außer dem Gesagten scheinen auch einige klinische Erscheinungen für die Richtigkeit der obenerwähnten Theorie zu sprechen. Bekanntlich ist es bisher noch niemand gelungen, die Versuche SCHAUDINS zu wiederholen, man darf also annehmen, daß die Sporozoiten nicht unmittelbar in die roten Blutkörperchen eindringen können. RAFFAELE verabreichte die Sporozoiten intravenös und konnte keine Infektion hervorrufen. SCHUTE erzielte mit dem Speichel infizierter Anophelen nur Hämolyse. Die neuesten diesbezüglichen Untersuchungen ergaben, daß das Blut in den ersten Tagen nach der Inoculation nicht infektiös sei, während sich die aus der Milz oder der Leber hergestellten Extrakte schon als infektiös erwiesen. Die Entwicklung der künstlich hervorgerufenen Malaria wird in den ersten 3—4 Tagen nach der Inoculation durch keines der gebräuchlichen Antimalariamittel hintangehalten, obwohl die Schizonten gegen diese Mittel äußerst empfindlich sind. Diese Beobachtungen sprechen nach SICAULT und MESSERLIN dafür, daß die Sporozoiten nicht unmittelbar in die roten Blutkörperchen eindringen — wie man bisher angenommen hatte —, sondern daß sie erst gewisse Umwandlungen durchmachen, um sich dem Organismus der Säugetiere anzupassen. Zu dieser Umwandlung bedarf es einer gewissen Zeit, die der Inkubationszeit entspricht. Diese Vorgänge spielen sich im re. System ab. Hier sind noch die Versuche zu erwähnen, die bei Malaria-kranken gesteigerte Nitrogenausscheidung ergaben und schließlich die klinischen Beobachtungen, wonach es zur erheblichen Verschlechterung der Malariakrankheit nach Milzexstirpation oder bei Blockierung des re. Systems kommen kann.

Wir hielten es für angezeigt, auf diese neue Theorie etwas eingehender einzugehen, um den Verlauf der beiden hier angeführten Fälle verständlicher zu machen.

J. Sz., 58 Jahre alte Frau, wird am 13. VII. 1930 der Station unserer Klinik überwiesen. Sie gibt an, seit etwa 2 Jahren das Zunehmen des Bauchumfanges zu bemerken; der Bauch sei allmählich so stark angewachsen, daß sie in letzterer Zeit unfähig ist, die gewohnte Hausarbeit zu versehen. Seit einigen Wochen bestehen

stechende Schmerzen in der linken Bauchhälfte. In einem halben Jahr etwa 10 kg Gewichtsverlust; niemals Schüttelfrost oder Frösteln.

Klinische Untersuchung. Atmungsorgane, Kreislauforgane und Nervensystem o. B. Bauch stark vorgewölbt; Milz in der Form eines vom linken Rippenbogen bis zur rechten Inguinalgegend reichenden, harten, sich mit der Atmung mitbewegenden Tumors zu tasten. Lebertrand nicht tastbar. Blutbild: Rote Blk. 4600000, Hgb. 80 %, weiße Blk. 1800, darunter Segm. 43 %, Ba. 1 %, Ly. 55 %, Mo. 3 %; trotz wiederholter, sorgfältigster Untersuchung keine Plasmodien nachweisbar. Senkungsgeschwindigkeit 25 mm; sonstige Laboratoriumsuntersuchungen negativ. Die Kranke ist während der ganzen Beobachtungszeit fieberfrei. Am 19. VII. Adrenalinprovokation (1 mg Adrenalin subcutan): im Blut nach $\frac{1}{2}$ und 1 Stunde keine Plasmodien.

Zweite Überweisung an die Station der Klinik am 27. XI. 1939. Ähnliche Beschwerden wie vor 9 Jahren, jedoch jetzt seit 26. X. jeden 4. Tag zwischen 3 und 4 Uhr nachmittags Frösteln, das etwa 1 Stunde anhält. Klinischer Befund wie oben, Milz ebenso groß. Das Frösteln tritt regelmäßig jeden 4. Tag auf, anschließend Temperaturen bis 39,6. Während jedes und nach jedem Anfall wird das Blut im dicken Tropfen sowie im dünnen Strichpräparat sorgfältigst — meist stundenlang — untersucht; *es gelingt jedoch niemals Malaria plasmodien zu finden*. Da über der Milz Gefäßgeräusche zu hören sind, halten wir die Punktion der Milz für gefährlich und führen daher die Sternalpunktion aus. *Im Sternalpunktat ist das Plasmodium malariae in recht großer Zahl nachzuweisen*. Hier sind zunächst zwei nennenswerte Befunde zu erwähnen: einmal fanden sich neben den pigmenthaltigen auch viel pigmentlose Formen, die RAFFAELE bei *P. elongatum* und *P. relictum* in den rechten Zellen vorfand, ferner waren im ganzen Präparat nur Makrogameten zu sehen. Mit Hilfe der Atebrinbehandlung gelang es zwar, die Anfälle zum Schwinden zu bringen, der Milztumor blieb aber unverändert. Natürlich erschien es besonders wichtig, zu entscheiden, ob der mächtige Milztumor auf die Malaria oder auf eine andere Krankheit zurückzuführen sei. Nach SICAULT und MESSERLIN sind Chinin und Atebrin auf die Histiozoen unwirksam, und diese Mittel können auch ein Rezidiv nicht verhindern; die Histiozoen werden nur durch Plasmochin beeinflusst, das wieder die Schizonten mehr oder weniger verschont. Auf Anraten der erwähnten beiden Forscher gaben wir unserer Kranken wöchentlich zweimal je 2 cg Plasmochin; das Ergebnis war überraschend. Der enorme Milztumor, der die Kranke auch zu der leichtesten Arbeit unfähig gemacht hatte, schrumpfte bis zum 7. II. 1940 auf etwa die Hälfte, bis zum 31. III. auf ein Drittel der ursprünglichen Größe, um am 1. VII. vollkommen verschwunden zu sein. Die Kranke ist nunmehr ganz beschwerdefrei.

In dem 2. Falle handelt es sich um einen 30 Jahre alten Landwirt, der die Klinik wegen Schmerzen im Epigastrium und unter dem rechten Rippenbogen aufsucht. Die Schmerzen sollen sich mitunter zu starken Krämpfen steigern, die nur durch Morphininjektionen zu lindern sind. Angeblich niemals Fieber. Bei der klinischen Untersuchung sind Atmungsorgane, Kreislauforgane und Nervensystem o. B. Der Lebertrand ist 2 Querfinger breit

unter dem rechten Rippenbogen tastbar und druckempfindlich; die Milz kann man in der Form eines harten, unempfindlichen Gebildes zwei Querfinger breit unter dem linken Rippenrand tasten. Blutbild: Rote Blk. 4200000; Hgbl. 70%; weiße Blk. 6000, darunter St. 2%, Seg. 56%, Eo. 2%, Ba. 1%, Ly. 28%, Mo. 10%; Serum-bilirubin 0,8 mg%. Senkungsgeschwindigkeit 8 mm, WaR. und Ergänzungsreaktionen negativ. Harn: Urobilinogen vermehrt, sonst o. B. Cholecystographie: Gallenblase intensiv gefüllt, keine Anzeichen für Konkreme. Sonstige Laboratoriumsuntersuchungen negativ.

Auf Grund der Befunde dachten wir an eine „Dyskinese“ der Gallenblase und leiteten die entsprechende Behandlung ein. Die Vergrößerung der Milz sowie die 10% Monocytose blieben einstweilen ungeklärt. Die wiederholte Blutuntersuchung wie auch die verschiedensten Provokationen (Adrenalin, Dusche auf die Milzgegend usw.) blieben vollkommen erfolglos: es kam weder zu einer Änderung des Blutbildes oder der Körpertemperatur, noch waren Plasmodien nachzuweisen. Der Allgemeinzustand des Kranken verschlechterte sich, insbesondere nahm die Anämie zu.

In Anlehnung an den vorigen Fall führten wir nun auch hier die *Sternalpunktion* aus. Zu unserer nicht geringen Überraschung fanden wir im Sternalpunktat das *Plasmodium vivax*, und zwar auch hier neben den pigmenthaltigen Formen vereinzelte pigmentlose. Wir gingen nunmehr sofort zur Atebrin-Plasmochin-Therapie über, die auch in diesem Falle von vollem Erfolg begleitet war. Die Subfebrilität hörte sogleich auf, in mehreren Wochen schwanden Milz- und Lebertumor, die Anämie ging zurück und das Körpergewicht zeigte eine Zunahme von 7 kg. Sowohl in diesem wie auch im vorigen Falle gelang es bei der zu einem späteren Zeitpunkt wiederholten Sternalpunktion nicht mehr, Plasmodien im Punktat zu finden.

Wenn man sich die eingangs beschriebene Form der „reticuloendothelialen Malaria“ vor Augen hält, kann man das Verhalten der beiden Fälle leicht verstehen. Es wird nun klar, warum die Plasmodien nicht im Blut, sondern nur im Sternalpunktat zu finden waren und auch der Milztumor sowie dessen Schwinden durch die Plasmochinbehandlung wird erklärlich. Nicht ganz zu erklären ist jedoch der negative Blutbefund während der Anfälle im ersten unserer Fälle. Man darf sich hier vorstellen, daß die Schizonten infolge des Immunitätszustandes in so geringer Anzahl in den Kreislauf gelangten, daß sie durch die üblichen Untersuchungsverfahren nicht erfaßt werden konnten. Zu betonen ist, daß die Plasmodien in unseren Fällen stets innerhalb der roten Blutkörperchen zu finden waren; in den re. Zellen konnten wir niemals Plasmodien nachweisen. Dies scheint also gegen die Richtigkeit der obigen Theorie zu sprechen. Zu erwähnen ist ferner, daß es auch BOYD niemals gelungen ist, Parasiten in den Geweben nachzuweisen. Man muß sich nun fragen, was die plasmodienhaltigen roten Blutkörperchen daran hinderte, in den Kreislauf zu gelangen. Diese Frage muß einstweilen

ebenso unbeantwortet bleiben wie eine andere auf dem Gebiete der Hämatologie: Weshalb gelangen z. B. die kernhaltigen roten Blutkörperchen, die Myeloblasten und Myelocyten nicht stets bzw. nur unter bestimmten pathologischen Umständen in den Kreislauf?

Außer in theoretischer Hinsicht ist unseren beiden Fällen auch vom praktischen Standpunkt aus besondere Bedeutung beizumessen. In diesem Zusammenhang wollen wir auf die wichtige differentialdiagnostische Rolle der Sternalpunktion hinweisen. In letzterer Zeit häufen sich in Szeged und Umgebung die Fälle von Splenomegalie unbekannter Ätiologie; diese Fälle konnten bisher trotz sorgfältigster klinischer Untersuchungen nicht geklärt werden. In unseren beiden Fällen war die Möglichkeit der genauen Diagnosestellung nur der Sternalpunktion zu verdanken. Da die Milzpunktion kein ungefährlicher Eingriff ist, ist die Sternalpunktion als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zum Nachweis gewisser Veränderungen des re. Systems heranzuziehen. Es ist zu hoffen, daß es mit Hilfe dieser gelingen wird, viele Fälle zu klären, in denen man sich bisher mit der nichtssagenden Diagnose „Splenomegalie“ begnügte.

Literatur: W. KIKUTH u. MUDROW, Klin. Wschr. 1937, 1690. — H. SICAULT u. A. MESSERLIN, Presse méd. 1938, Nr 77, 1419.